

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(61) 国際特許分類6
A61K 9/28, 9/52, 31/375

WO 90/13286

(11) 国際公開番号
A1(43) 国際公開日
1990年11月18日(1990.11.18)(PCT/JPO/00894
1990年3月19日(1990.3.19))(30) 优先権データ
特願平1/11046
1989年3月18日(1989.3.18) JP

(71) 出願人(姓氏名前(ナベテコロウタケヒコ))

中村和也(中村和也)

(CHUOJI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA)(JP/JP)

〒110 東京都千代田区麹町1-1号 トヨタ(JP)

(72) 発明者(姓氏名前(ナベテコロウタケヒコ))

中村和也(中村和也)

(CHUOJI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA)(JP/JP)

〒110 東京都千代田区麹町1-1号 トヨタ(JP)

(73) 代理人(姓氏名前(ナベテコロウタケヒコ))

中村和也(中村和也)

(CHUOJI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA)(JP/JP)

〒110 東京都千代田区麹町1-1号 トヨタ(JP)

(74) 代理人(姓氏名前(ナベテコロウタケヒコ))

中村和也(中村和也)

(CHUOJI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA)(JP/JP)

〒110 東京都千代田区麹町1-1号 トヨタ(JP)

(75) 代理人(姓氏名前(ナベテコロウタケヒコ))

中村和也(中村和也)

(CHUOJI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA)(JP/JP)

〒110 東京都千代田区麹町1-1号 トヨタ(JP)

(76) 代理人(姓氏名前(ナベテコロウタケヒコ))

中村和也(中村和也)

(CHUOJI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA)(JP/JP)

〒110 東京都千代田区麹町1-1号 トヨタ(JP)

(77) 代理人(姓氏名前(ナベテコロウタケヒコ))

中村和也(中村和也)

(CHUOJI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA)(JP/JP)

〒110 東京都千代田区麹町1-1号 トヨタ(JP)

(78) 代理人(姓氏名前(ナベテコロウタケヒコ))

中村和也(中村和也)

(CHUOJI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA)(JP/JP)

〒110 東京都千代田区麹町1-1号 トヨタ(JP)

(12) 有効国
AT(米国特許), BE(米国特許), CA(米国特許),
DE(米国特許), DK(米国特許), ES(米国特許), FR(米国特許),
GB(米国特許), IT(米国特許), NL(米国特許), SE(米国特許),
US(13) 国際公開番号
国際公開書類(14) 題名
(14) TRUE ORAL PREPARATION WHICH CAN BE RELEASED AT SUITABLE REGION IN INTESTINE(14) 題名の名体
国際公開出願書類(14) 題名の名体
国際公開出願書類

(57) 要約

主薬成分および薬理学的に許容しうる賦形剤からなる核(core)；
腸溶性または水溶性成分からなり不溶性成分を含んでいてもよい、核を覆う第一層；核内の1以上との成分と反応して溶解する非腸溶性成分からなる、第一層を覆う第二層；および腸溶性成分からなる、第二層を覆う第三層からなることを特徴とする腸内溶解性薬剤を示す。本発明の薬剤は、腸内の所望の部位に到達するまで主薬成分を放出せず、しかも、到達後の主薬成分の放出速度を調節することができる点に特徴がある。従って、本発明の薬剤は腸内の特定の部位に吸収特異性を有する主薬成分の投与や、腸内の特定の部位における疾患の治療に特に有効である。

PCT: 本願において公開された国際出願のハンドリート裏面に記載されたために使用されたコード
MO モードガスモード
ML マルチリニア
MW マルチウェイ
NC ナラント
NO ノーマル
RQ リニア
T1 1/4" -
T2 1/2" -
T3 3/4" -
T4 1" -
JP 日本
JP 国際登録人会規則
KJ 大韓民国
JP リリース・ライイン
LA エリクソス
LG ライダーライ
MC モトローラ
MC モトローラ
MC モトローラ

(57) Abstract
An oral preparation composed of a core comprising a principal agent and a pharmaceutically acceptable filter; the first layer covering the core, which comprises an enteric or water-soluble component and may optionally contain an insoluble component which comprises a biocompatible component which dissolves by reacting with a least one component of the core; and the third layer covering the second layer; the second layer covering the first layer, which comprises a biocompatible component which comprises an enteric component and it can release the agent at a controlled rate once it reaches that region. Thus, it can be effectively used in administering a principal agent having an absorption specificity at a particular region in the intestine or treating a disease at a particular region in the intestine.



(58) 本願の登録番号
国際公開出願書類

主薬成分および薬学的に許容しうる賦形剤からなる核(core)；
 脳脢性または水溶性成分からなり不溶性成分を含んでいてもよい、核を覆う第一層；核内の1以上の成分と反応して溶解する非脳脢性成分からなる、第一層を覆う第二層；および脳脢性成分からなる、第二層を覆う第三層からなることを特徴とする腸内通所放出経口製剤を示す。本発明の製剤は、腸内の所望の部位に到達するまで主薬成分を放出せず、しかも、到達後の主薬成分の放出速度を調節することができる点に特徴がある。従って、本発明の製剤は腸内の特定の部位で吸収特異性を有する主薬成分の投与や、腸内の特定の部位における疾患の治療に特に有効である。

腸内通所放出経口製剤

明細書

AT オーストリア
 AU オーストラリア
 BE ベルギー
 BR ブラジル
 BY ブルガリア
 BO ブルガリア
 BR ブラジル
 CA カナダ
 CP 中央アフリカ共和国
 CC リンゴ
 CH チェコ
 CM カメルーン
 DE ドイツ
 DK デンマーク
 ES スペイン
 FR フランス
 GA ガーナ
 GB イギリス
 GR ギリシャ
 HU ハンガリー
 IT イタリア
 JP 日本
 KP 朝鮮民主主義人民共和国
 KR 大韓民国
 LI リラッシュ
 LU ルクセンブルク
 MC モンテネグロ
 MD モンゴル
 MT モンテネグロ
 MW マラウイ
 NL ノルウェー
 NO ノルウェー
 RO ルーマニア
 RU ロシア
 SE スウェーデン
 SI シリビア
 SU ソビエト連邦
 TD タジキスタン
 US アメリカ合衆国

技術分野

本発明は、腸内通所放出経口製剤に関するものである。より詳細には、腸内の特定の部分において薬物を選択的に放出することを可能にした経口製剤の構造に関するものである。

背景技術

経口投与剤は、一般に薬物を胃などにおいて吸収させてできるだけ速やかに薬効を発現させることを目的とする。このため、腸内の特定の箇所においてのみ薬物を放出させようとした経口投与剤の開発研究は歴史より殆ど行われていなかった。このため、例えば大腸へ効率的に送達させることを意図してシーアスコルビン酸含有製剤を経口投与しても、薬物は胃内で分解され小腸で大部分が吸収されてしまうため大腸には殆ど到達しないという問題があつた。

一方、一日1-2回の投与で薬物の血中濃度を長時間一定のレベル以上に維持することができる製剤として、徐放性製剤が開発されている。しかし、このような徐放性製剤を用いても、腸内の所望の箇所においてのみ薬物を放出することはできない。例えば、大腸において薬物を吸収させることを意図している場合には、服用から大腸に到達するまで空腹時で4-5時間を要するため、大腸到達以前に薬物の一部が放出してしまう。しかも、大腸においても薬物は徐々にしか放出されないため薬物の吸収率は極めて低くなり、効率的に薬物を投与することができない。

20 例えれば、大腸において薬物を吸収させることを意図している場合には、服用から大腸に到達するまで空腹時で4-5時間を要するため、大腸到達以前に薬物の一部が放出してしまう。しかも、大腸においても薬物は徐々にしか放出されないため薬物の吸収率は極めて低くなり、効率的に薬物を投与することができない。

PCTにおいて公開された開封出願のハシナレット篇真にPCT公開篇を同定するために使用されるコード

AT オーストリア	ES スペイン
AU オーストラリア	FR フランス
BE ベルギー	GA ガーナ
BR ブラジル	GB イギリス
BY ブルガリア	GR ギリシャ
BO ブルガリア	HU ハンガリー
BR ブラジル	IT イタリア
CA カナダ	JP 日本
CP 中央アフリカ共和国	KP 朝鮮民主主義人民共和国
CC リンゴ	KR 大韓民国
CH チェコ	LI リラッシュ
CM カメルーン	LU ルクセンブルク
DE ドイツ	MC モンテネグロ
DK デンマーク	MD モンゴル

2

2 与方法もあるが、これらの方針によつても大腸全般へ薬物を効果的に送り込むことは不可能である。このため近来は、漢方性大腸疾治療薬であるサラソスルフルファビリシヤプレドニゾロンなどを効率良く通所投与する手段がなかつた。

5 発明の開示

そこで本発明者らは、腸内の所望の箇所に到達するまでは薬物を放出せず、しかも、その箇所に到達後は所望の時間内に全薬物を放出するようとした経口投与剤を開発することを目的として試験研究を行つた結果、本発明を完成した。

10 本発明の腸内通所放出錠形剤は、

(a) 主薬成分および漢学的に許容しうる風形剤からなる核 (core)；

(b) 腸溶性成分からなる、核を覆う第1層；

(c) 核内の1以上の成分と反応して溶解する非腸溶性成分からなる、第1層を覆う第2層；および

15 (d) 腸溶性成分からなる、第2層を覆う第3層；

(d) からなることを特徴とする。

図面の簡単な説明

第1図は本発明の錠形剤の構造の一例を示したものである。

第2図は本発明の錠形剤の構造の一例を示したものである。

第3図は本発明の核の構造の種類を例示したものである。

第4図、第5図および第6図は溶出試験の結果を溶出時間と溶出率との関係で示したグラフである。

発明を実施するための最も良い形態

核は、主薬成分および風形剤からなる。主薬成分は、腸にお

3

いて吸収される薬効物質であれば広く使用することができる。特に、大腸などの特定部位において効率良く吸収される物質や、腸内の疾患治療薬などが効果的に用いられる。

また、核には主薬成分の放出を促進する崩壊剤などが含まれていてもよい。

5 さらに核には、第2層を溶解する添加物質を含ませることができる。この添加物質は主薬成分が第2層を溶解する場合には必ずしも必要とされない。しかし、主薬成分に溶解力が全くないか極めて弱い場合、あるいはたとえ強くても量が少ないと添加作用を十分に発現し得ない場合には、添加物質が効果的に溶解作用を十分に発現し得る場合には、添加物質が効果的に使用される。添加物質は、第2層の構成成分に応じて適宜選択される。例えば、第2層として胃溶性物質を用い、主薬成分としてインドメタシンなどの非酸性物質を用いた場合には、有機酸などの水溶性の酸性物質を添加物質として使用することができる。

10 本発明の製剤が経口的に服用された後、胃内に核第三層は、本発明の製剤が経口的に服用された後、胃内において内部層が破壊されるのを防ぎ、腸に入つたときにはじめがいて溶解するものでなくてはならない。従つて、第三層は胃液にて溶解するものである。しかしも腸液によつて溶解するものであることを分解せず、しかも腸液によつて溶解するものであることが必要とされる。具体的には、セルロースアセテートフタレート(CAP)、セルロースプロピオキートフタレート、セルロースアセテートマレート、ポリビニルアルコールフタレート、メチルアクリル酸共重合物、メチルアクリレート・メタクリル酸共重合物、ポリビニルアセテートフタレート、ヒドロキ

25

核は、主薬成分および風形剤からなる。主薬成分は、腸にお

25

シブロビルメチルセルロースフタレート (HPMCP), ヒドロキシブロビルメチルセルロースアセテート (CAP), セルロースアセテートセタノールメタクリル酸メタクリル酸-メタクリル酸メタクリル共重合物, メタクリル酸エチル-メタクリル酸メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合物, などの合成高分子化合物や下記第一層の項で例示される腸溶性成分などの腸溶性コーティング剤として一般に用いられている物質を使用することができる。

第二層は、核内の1以上上の成分と反応して溶解する非腸溶性成分からなる。第二層は、腸内の所定の部位において主薬物質の放出を開始させ、しかも主薬物質の放出時間と調節するために設けられているものである。その成分は、非腸溶性であり、核内の1以上上の成分によって溶解するものでなくてはならない。具体的には、ポリビニルアミノアセテートジエチルアミノアセテート (AEA), ポリビニルアミノアセタール, ジメチルアミノエチルメタクリレート-メチルメタクリレート共重合体,などを使用することができる。その中でも、酸性領域 (pH 1-5) において溶解するが、中性またはアルカリ性領域においては溶解しない物質を用いるのが好ましい。

第一層は、腸溶性又は水溶性成分からなる。第一層は、核と第二層との間を遮断し、主薬成分の放出開始時間と調節するためには存在するものである。その成分として具体的には、ヒドロキシブロビルメチルセルロースフタレート (HPMCP), ヒドロキシブロビルメチルセルロースアセテートサクシネット (HPMCAS), メタクリル酸エチル-メタクリル酸メチルメタクリル酸共重合物化

トリメチルアンモニウムエチル共重合物、セルロースアセテートフタレート (CAP), セルロースプロビオネットフタレート、セルロースアセテートマレート、ポリビニルアセテートフタレート、ポリビニルアルコールフタレート、ステレノーアクリル酸共重合物、メチルアクリレート-メタクリル酸共重合物等の腸溶性成分、アセチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシブロビルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどのセルロース誘導体およびゼラチンなどの天然高分子化合物等の水溶性成分があげられる。又、エチルセルロース (E·C) 等の不溶性成分を加えて放出開始時間とすることもできる。このようないくつかの成分は第一層の0~50%の範囲で加えることができる。

なお、第一層、第二層、第三層のいずれにも、コーティング性および膜形成性を改善するために添加する可塑剤、静電気防止剤などの化合物を添加しうる。

本発明の製剤は腸内に入ると、まず腸液によって第三層が溶解する。しかし、第二層は非腸溶性であるために腸液は第二層を溶解することなく浸潤してゆく、そして、腸液が第一層に到達するとそれによって第一層への浸潤または第一層それ自体の溶解が始まる。第一層への浸潤・溶解によって核と溶液が接触すれば、核内の成分が溶液内を拡散する。そして、核内の添加物質および/または主薬成分が第二層と接触することによって、第二層が溶解し始め、やがて、主薬成分が腸内に放出されることになる。

本発明の製剤の具体的な構造は、このような放出機構に従つ

6

て所望の部位において主薬成分が放出し得るよう前に設定される。例えば、第二層の厚みを変化させることによつて、腸液が第一層に到達するまでの時間を調節したり、添加物質などによる溶解に要する時間を調節することができる。また、添加物質と添加物質によって溶解する第二層との組み合わせを選択したり、第二層の成分を変化させることによって、主薬成分の放出速度を調節することができる。なお、第二層は主薬成分または添加物質によって溶解されない程度の強度を備えていることが要求される。

10 本発明の製剤の各層の被覆量は、顆粒の場合、第一層が該に対して5-60重量%、第二層が第一層を被覆した後に対して10-30重量%、第三層が第二層および第一層を被覆した後に対して10-30重量%とするのが一般的である。また、錠剤またはカプセル剤の場合は、それぞれ被覆重量またはカプセル重量に対して第一層が0.5-10%、第二層が0.5-10%、第三層が1-10%とするのが一般的である。上述のようにこれらの被覆量は適宜選択することによって、所望の腸内所放出経口剤を得ることができる。

15 本発明の製剤は、上記の構造により主薬成分を放出しうる構造であれば特に制限されない。具体的には、主薬成分と賦形剤からなり添加物質を含まない構造、主薬成分と添加物質が一様かつ均一に存在する構造(第3図A)、主薬成分の中に所定量の添加物質が混合されている構造(第3図B)、主薬成分と添加物質が別々の層に存在する構造、主薬成分からなる層と添加物質からなる層との間に隔壁層を有する構造(第3図CおよびD)、

7

主薬成分がカプセル内に入っている構造(第3図E)などが挙げられる。添加物質を用いる場合は、主薬成分と添加物質との反応性などを考慮する必要がある。とくに添加物質が酸性であり、主薬成分が酸性ではない場合には第3図B・C・DまたはEなどの構造をとることが好ましい。

5 本発明の製剤の製造方法は、当業者に知られた一般的な方法でよく、特に制限されるものではない。例えば、該の被覆にあたり、從来から公知のパンコーティング装置、渦動コートイング装置、通気乾燥機等を備えた各種装置を使用することができる。またコーティング液も特に制限されず、成膜性を改善するための可塑剤、界面活性剤、高級アルコール類、高級脂肪酸、グリセリン脂肪酸エステル、水分透過性、水蒸気透過性、光の透過性を調整することを目的とした添加剤、例えばステアリン酸、ポリエチレングリコール、タルク、酸化チタンなど、コーティングの操作性を改善する目的で添加する静電気防止剤、例えばステアリン酸、ポリエチレングリコール類など消泡を目的としたシリコーン樹脂、更に着色を目的とした色素や無機顔料、その他香料などを用いることができる。

10 本発明の製剤は、腸内の所望の部位に到達するまで主薬成分が放出されず、しかも到達後の主薬成分の放出速度を調節することができる点に主たる特徴がある。従って、本発明の製剤は大腸などの腸内の特定の部位に吸収特性を有する主薬成分の投与や、腸内の特定部位における疾患の治療に特に有効に用いられる。これによつて、従来は不可能または困難であるとされた薬物投与や疾患治療が有効に行われることが期待される。

15

5 本発明の製剤の製造方法は、当業者に知られた一般的な方法でよく、特に制限されるものではない。例えば、該の被覆にあたり、從来から公知のパンコーティング装置、渦動コートイング装置、通気乾燥機等を備えた各種装置を使用することができる。またコーティング液も特に制限されず、成膜性を改善するための可塑剤、界面活性剤、高級アルコール類、高級脂肪酸、グリセリン脂肪酸エステル、水分透過性、水蒸気透過性、光の透過性を調整することを目的とした添加剤、例えばステアリン酸、ポリエチレングリコール、タルク、酸化チタンなど、コーティングの操作性を改善する目的で添加する静電気防止剤、例え

15 ばステアリン酸、ポリエチレングリコール類など消泡を目的としたシリコーン樹脂、更に着色を目的とした色素や無機顔料、その他香料などを用いることができる。

本発明の製剤は、腸内の所望の部位に到達するまで主薬成分が放出されず、しかも到達後の主薬成分の放出速度を調節することができる点に主たる特徴がある。従って、本発明の製剤は大腸などの腸内の特定の部位に吸収特性を有する主薬成分の投与や、腸内の特定部位における疾患の治療に特に有効に用いられる。これによつて、従来は不可能または困難であるとされた薬物投与や疾患治療が有効に行われることが期待される。

20

5 本発明の製剤は、上記の構造により主薬成分を放出しうる構造であれば特に制限されない。具体的には、主薬成分と賦形剤からなり添加物質を含まない構造、主薬成分と添加物質が一様かつ均一に存在する構造(第3図A)、主薬成分の中に所定量の添加物質が混合されている構造(第3図B)、主薬成分と添加物質が別々の層に存在する構造、主薬成分からなる層と添加物質からなる層との間に隔壁層を有する構造(第3図CおよびD)、

25

8

例えば、本発明の製剤は、大腸に差ししい歯的環境に由来する大腸ポーラブの発生や脹脹、僵化を予防するために還元剤を効果的に投与する手段として本発明は極めて有効である。

以下に実施例を挙げて本発明をさらに具体的かつ詳細に説明するが、本発明の範囲は請求の範囲により定まるものであり、かかる実施例によってなんら制限を受けるものではない。

尚、以下において「部」は重量部を意味する。

〔実施例-1 (L-アスコルビン酸の大腸送達顆粒製剤)〕

10 部、ステアリン酸5部、ヒドロキシプロピルセルロース10重量部%を含有する50%エタノール溶液を、ヒドロキシプロピルセルロースが歯形分として3部相当となるように加え練合した。次いで0.8mmネットを接着した円筒式顆粒機により顆粒化し、乾燥した。

15 得られた乾燥顆粒300部に対し、コーティング液組成として、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート(HP-55)7部、精製セラック0.7部、アセチル化モノグリセライド0.7部、塩化メチレン4.5.8部、エタノール4.5.8部を用いて、常法に従い歯形分として75部相当のコーティングを行い、第一層被覆を行った。

20 得られた第一層コーティング顆粒300部に対し、第二層用コーティング液組成として、AEA5部、ポリエチレンリコール2部、エタノール4.0部、塩化メチレン5.3部のコーティング液を用いて、常法に従い歯形分として60部をコーティングし第二層被覆を行った。

25 1シグレシ第二層被覆を得た。

9

得られた第二層コーティング顆粒300部に対し、第一層と同様のコーティング液を用いて、歯形分として60部をコーティングし、L-アスコルビン酸の大腸送達顆粒製剤を得た。

〔実施例-2〕

5 実施例-1で得た顆粒300部に対し、コーティング液組成として、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネット(HPMCAS)10部、クエン酸トリエチル4部、純水8.6部のコーティング液を用いて、常法に従い固形分として60部相当のコーティングを行い第一層被覆を行った。第二層、第三層は実施例-1と同様に行つた。

〔実施例-3〕

第一層コーティング液について、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネット(HPMCAS)10部、クエン酸トリエチル4部、純水8.6部のコーティング液を用いて、第一層被覆を行つた。以下、第二層、第三層は実施例-1と同様に行つた。

15 常法に従い歯形分として90部相当のコーティングを行い、第一層被覆を行つた。以下、第二層、第三層は実施例-1と同様に行つた。

〔実施例-4 (インドメタシンの大腸送達顆粒製剤)〕

15 インドメタシン10部、乳糖50部、クエン酸20部、結晶セルロース15部、ヒドロキシプロピルセルロース5部を混合した後、水を加えて練合し、次いで0.8mmネットを接着した円筒式顆粒機により顆粒化し、乾燥した。

得られた乾燥顆粒300部を用い、実施例-3と同様の方法により、第一層、第二層、第三層のコーティングを行い、インドメタシン大腸送達製剤を得た。

[実施例-5 (サラソスルファビリジンの大腸送達顆粒製剤)]
 サラソスルファビリジン50部、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース10部、酒石酸20部、結晶セルロース5部、トウモロコシンテンブン10部、ヒドロキシプロビルセルロース5部を混合した後、水を加えて練合し、次いで1.0mLオットを接着した円筒式顆粒機により顆粒化し、乾燥した。

得られた乾燥顆粒300部を用い、実施例-3と同様の方法により、第一層、第二層、第三層のコーティングを行い、サラソスルファビリジンの大腸送達製剤を得た。

[実施例-6 (ブレドニゾロン大腸送達製剤・錠剤)]
 ブレドニゾロン25部、乳糖25部、結晶セルロース20部、低置換度ヒドロキシプロビルセルロース25部、ヒドロキシプロビルセルロース5部を混合し、水を加えて練合し、スピードミル処理によって、顆粒を製造し、乾燥した。この乾燥物99部に対してステアリン酸マグネシウム1部を加えて混合した後、常法により一錠重量200mgの錠剤を製造した。この錠剤300部に対して、第一層コーティング液組成として、ヒドロキシプロビルメチルセルロースフタレート(HP-55)7部、精製セラック0.7部、アセチル化モノクリセライド0.7部、塩化メチレン4.5部、エタノール4.5部を用いて、常法に従い固形分として7.5部相当のコーティングを行った。

得られた第一層コーティング液としてシメチルアミノエチルメタクリレート共重合体(オイドラギットE-30D)を用い、固形分として6.0部相当のコーティングを行った。

得られた第二層コーティング液としてメチルメタクリル酸-メタクリル酸共重合体(オイドラギットE-30D 55)を用いて、固形分として6.0部相当のコーティングを行った。

[実施例-7 (ブレドニゾロン大腸送達製剤・錠剤)]
 ブレドニゾロン25部の代わりにブレドニゾロン10部およびクエン酸15部を用いて、実施例-6と同一の操作を経て錠剤を得た。

[実施例-8 (レーアスコルビン酸の大腸送達システム・錠剤)]
 レーアスコルビン酸9.27部に対し、ヒドロキシプロビンセハロース5重量部%、タルク30重量部%を含むエタノール懸濁液を固形分として7.3部相当となるように加え練合し、破碎造粒機を用いて顆粒化後乾燥し、錠用顆粒末を得た。

得られた錠用顆粒6.5部、結晶セルロース24.5部、低置換度ヒドロキシプロビルセルロース10部、ステアリン酸マグネシウム0.5部を加えて混合した後、常法により、一錠重量165mgの錠剤を製造した。

得られた錠剤400部に対し、コーティング液組成としてヒドロキシプロビルメチルセルロースフタレート(HPMCP:HP-55)3部、ポリエチレングリコール(PEG-6000)0.6部、エタノール40部、塩化メチレン5.64部を用いて常法に従い、固形分として3.5重量部%相当のコーティングを行い、第一層接着液を得た。第一層接着液400部に対し、第二層用コーティング液組成として、ポリビニルアセテートジエチルアミノペタート(PEA)3部、タルク3部、PEG-6000 0.6部、セテート(AEA)3部、タルク3部、PEG-6000 0.6部、

12

ステアリン酸 0.6 部、エタノール 4 U 部、塩化メチレン 5.2.8 部のコーティング液を用いて、常法に従い固形分として 2 重量部 % をコーティングし、第二層被覆錠を得た。

同様の方法にて第二層固形分として 4 重量部 %、および 6 重量部 % の第二層被覆錠を得た。

これら三種類の第二層被覆錠、各々 400 部に対しそれぞれコーティング液組成として HP-553 部、PEG-6000 0.6 部、ステアリン酸 0.6 部、エタノール 40 部、塩化メチレン 5.5 部のコーティング液を用いて、常法に従い固形分として 10 6 重量部 % 相当をコーティングし、レーフスコルビン酸の大腸送達システムを得た。

[実施例-9 (サラソスルファビリジンの大腸送達システム・錠剤)]

サラソスルファビリジン 30 部、酒石酸 20 部、結晶セルロース 20 部、乳糖 2.4.5 部、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (LH-31) 5 部、ステアリン酸マクネッシュム 0.5 部を加えて混合した後、常法により、一錠重量 200 mg の錠剤を製造した。この錠剤 400 部に対してコーティング液組成として、HPMCP (HP-55) 2.7.5 部、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC:TC-5) 0.25 部、PEG-6000 0.6 部、エタノール 40 部、塩化メチレン 5.6.4 部のコーティング液を用いて、常法に従い、固形分として 4.5 重量部 % 相当のコーティングを行い、第二層被覆錠を得た。

第三層は、実施例-8 と同様な方法にてを行い、サラソスルファビリジンの大腸送達システムを得た。

13

[実施例-10 (エリスロボエチエン経口投与製剤・カプセル剤)]

エリスロボエチエン 0.01 % を含む中鎖脂肪酸トリグリセライド (MCT) 液 150 mg を 4 号ハードセラチンカプセルに充填後、端合部をシールし、エリスロボエチエンの液体充填カプセル (以下カプセルといふ。)を得た。

カプセル 400 顆を入れ回転させながら、HPC-1.5 重量部 % を含有する 80 % エタノール液をプレーしながら、結晶セルロース 50 部、クエン酸 50 部の混合末をカプセル重量に對して 20 重量部 % 添加して、カプセル表面上に被覆焼することによって第 3 図 E に示すカプセルを得た。

エリスロボエチエンの腸内通所放出システムを得た。

[実施例-11 (rG-CSF 経口投与製剤・カプセル剤)]

rG-CSF を 0.1 % を含む MCT 液 150 mg を 4 号ハードセラチンカプセルに充填後、端合部をシールし、rG-CSF の液体充填カプセルを得た。

以下、実施例-10 と同様にして、rG-CSF の腸内通所放出システムを得た。

[実験例-1]

実施例-1・2 および 3 で得られた類似剤 A、B および C について、第 1.1 改正日本薬局方に規定される溶出試験法第 2 法 (パドル法) による溶出試験を行った。試験液 700 ml、温度 37 ± 0.5 °C、パドル回転数 100 rpm、試料量 10 g の条件下実施し、経母的試験液をサンプリングし試験液中の L-アスコルビン酸を定量することによって、溶出率を算出した。試験

14

液は下記の組成を有する日局第1液および第2液を用いた。

日局第1液：塩化ナトリウム2.0%に希塩酸24.0%及び水を加えて溶かし、1000mlとしたもの。

日局第2液：0.2Mリン酸二水素カリウム試験25.0%に、0.2M水酸化ナトリウム試液118ml及び水を加えて1000mlとしたもの。

その結果を第1表並びに第4図及び第5図に示す。尚、実施例-1と同様にして第一層コーティングを施した顆粒剤を調製し、これを比較例とした。尚、第1表並びに第4図及び第5図において、(A)は前記実施例-1を、(B)は実施例-2を、(C)は実施例-3を示す。

第1表

試料	2時間での溶出率	50%溶出時間	80%溶出時間	Lag Time
A	60%	100分	160分	45分
B	25%	155分	240分	75分
C	65%	255分	300分	2時間
比較例	100%	15分	20分	5分

〔実施例-2〕

実施例-8により得られた3種類の錠剤、試料1,2,3について、実施例-1と同様の溶出試験を行った。その結果を第6図に示す($n=6$ の平均)。

25

15

請求の範囲

1. (a) 主薬成分および薬学的に許容しうる賦形剤からなる核(core)；

(b) 腸溶性または水溶性成分からなり、不溶性成分を含んでいてもよい、核を覆う第一層；

(c) 核内の1以上の成分と反応して溶解する非腸溶性成分からなる、第一層を覆う第二層；および

(d) 腸溶性成分からなる、第二層を覆う第三層；

からなることを特徴とする腸内通所放出錠口製剤。

2. 第二層が主薬成分によって溶解することを特徴とする第1項の製剤。

3. 第二層が胃溶性成分からなることを特徴とする第1項の製剤。

4. 主薬成分のほかに、第二層を溶解させる添加物質がさらに核に含まれていることを特徴とする第1項の製剤。

5. 添加物質がpH1-5の酸性成分からなることを特徴とする第4項の製剤。

6. 腸内の所要の箇所で主薬成分が放出するよう、添加物質の量と第二層の厚みを設定した第4項の製剤。

7. 腸内の所要の箇所で主薬成分が放出するよう、第一層、第二層および第三層の厚みを設定した第1項の製剤。

8. 顆粒剤である第1項の製剤。

9. 錠剤である第1項の製剤。

10. 核が主薬成分を含んだカプセルからなることを特徴とする第1項の製剤。

16

11. 核が、添加物質と阻形剤からなる層で被覆されたカプセルからなることを特徴とする第10項の製剤。

12. 主要成分が水溶性であり、その水溶液が酸性を示すことを持つことを特徴とする第1項の製剤。

13. 主要成分がL-アスコルビン酸であることを特徴とする第1項の製剤。

14. 主要成分が大腸疾患治療薬であることを特徴とする第1項の製剤。

10

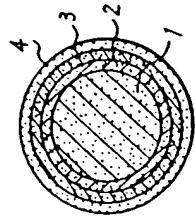
15

20

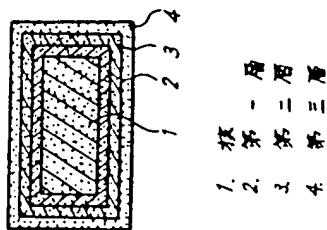
25

1/5

第1図



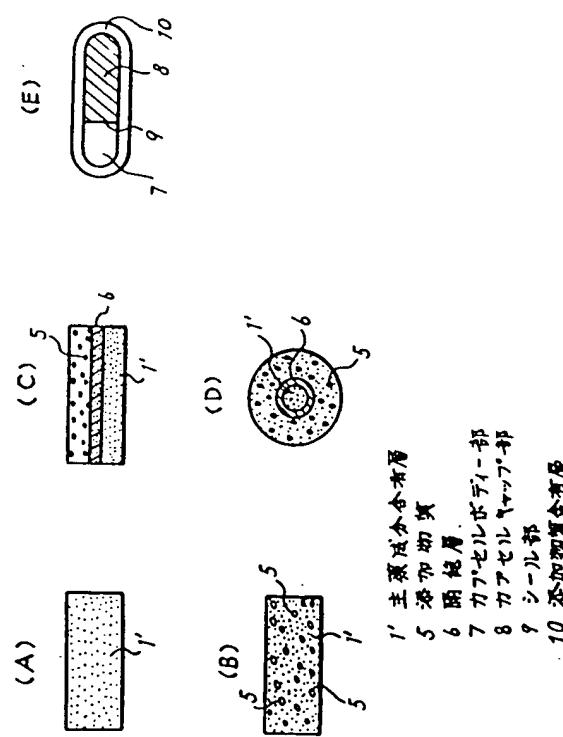
第2図



1. 核
2. 第一層
3. 第二層
4. 第三層

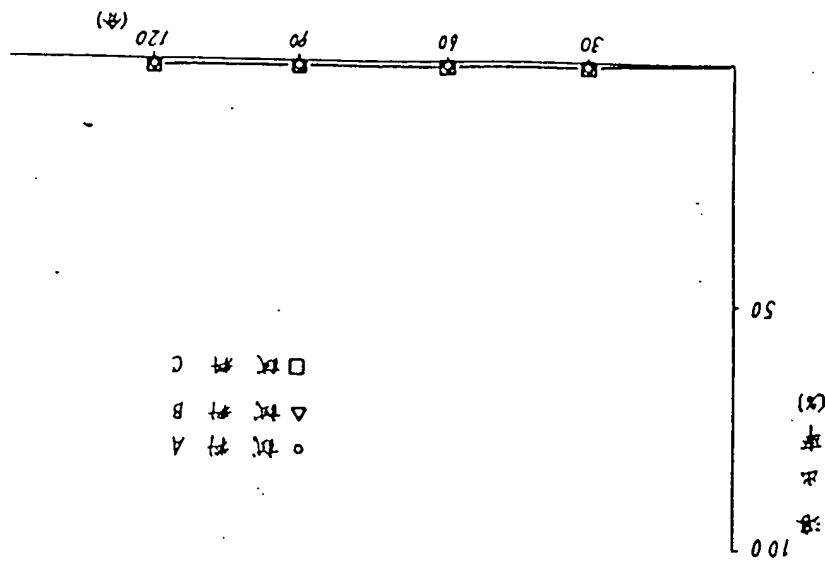
2/5

第3図



3/5

図4



4/5

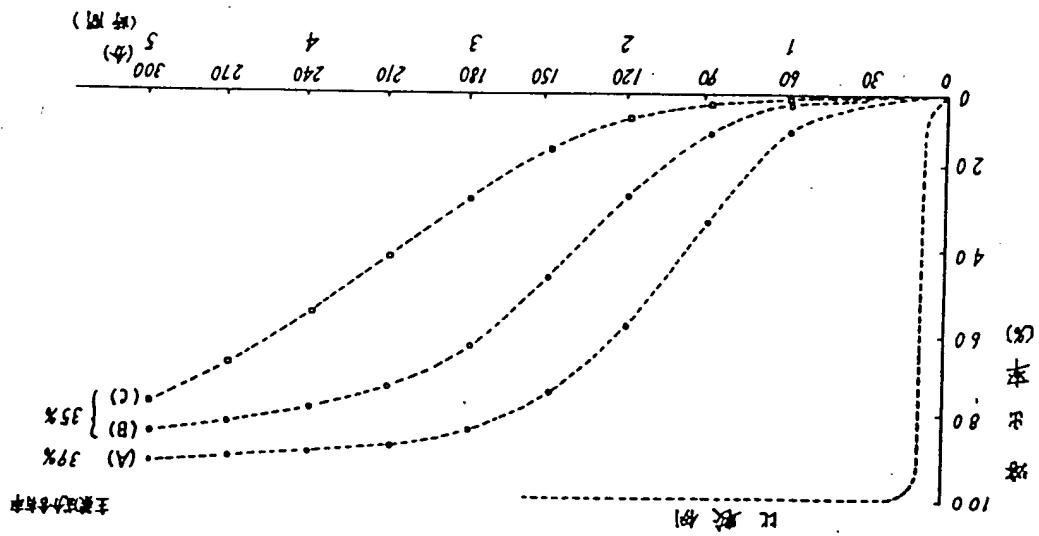


图 5

5/5

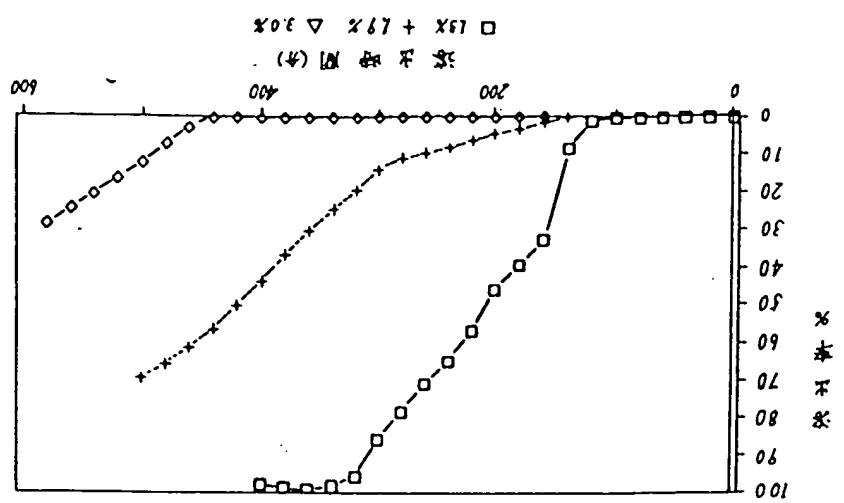


图 6

